

# Opieka ginekologiczna po transplantacji komórek krwiotwórczych – zalecenia na podstawie piśmiennictwa i własnych doświadczeń

## Gynecological care after hematopoietic cell transplantation – recommendations based on the literature and self-experience

### Article history:

Received: 20.11.2018

Accepted: 21.01.2019

Łukasz Klasa<sup>1\*</sup>, Alicja Sadowska-Klasa<sup>2</sup>, Agnieszka Piekarska<sup>2</sup>, Magdalena Dutka<sup>2</sup>, Maria Bieniaszewska<sup>2</sup>, Dariusz Wydra<sup>1</sup>, Jan Maciej Zaucha<sup>2</sup>

### Streszczenie

Transplantacja komórek krwiotwórczych (*hematopoietic cell transplantation* – HCT) jest ugruntowaną metodą leczenia zarówno nienowotworowych, jak i rozrostowych chorób układu krwiotwórczego. U kobiet wiąże się jednak z występowaniem powikłań wczesnych i późnych dotyczących układu moczowo-płciowego. Konsekwencją gonadotoksycznego postępowania przygotowawczego (chemioterapii i radioterapii) jest przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajników. U biorczyń allogenicznym przeszczepów (*allogeneic* HCT, *allo*-HCT) dodatkowo występują powikłania związane z występowaniem przewlekłej choroby przeciw gospodarzowi (*chronic graft-versus-host disease* – cGvHD) w istotny sposób upośledzające jakość życia kobiet w przypadku zajęcia strefy anogenitalnej (GvHDgyn). Dodatkowo przewlekła immunosupresja sprzyja występowaniu wtórnych nowotworów układu moczowo-płciowego. Pacjentki po HCT, szczególnie obciążone cGvHD, wymagają długoletniej interdyscyplinarnej opieki, włączając opiekę ginekologiczną. W pracy przedstawiono problemy ginekologiczne pacjentek po HCT oraz zaproponowano schemat standardu opieki ginekologicznej po transplantacji na podstawie piśmiennictwa i własnych doświadczeń.

### Abstract

Hematopoietic cell transplantation (HCT) is a well-established method of treatment in both non-malignant and malignant hematological diseases. The consequence of gonadotoxic conditioning regimens (chemotherapy and radiotherapy) is premature ovarian insufficiency (POI) in the majority of adult women. The recipients of allogeneic HCT (*allo*-HCT) may additionally suffer from the chronic form of graft-versus-host disease (cGvHD) with anogenital zone involvement (GvHDgyn) that significantly impairs the quality of women's life. Moreover, prolonged immunosuppressive treatment may lead to secondary neoplasms of genitourinary system. Patients after HCT, especially those with cGvHD, require long-term interdisciplinary care including gynecological monitoring. The paper presents gynecological problems of patients after HCT and a standard of gynecological care after transplantation based on the literature and self-experience.

© 2019 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine. All rights reserved.

### Słowa kluczowe:

opieka ginekologiczna, transplantacja komórek krwiotwórczych, zalecenia

### Keywords:

gynecological care, hematopoietic cell transplantation, guidelines

## Wstęp

Transplantacja komórek krwiotwórczych (*hematopoietic cell transplantation* – HCT) jest uznaną metodą leczenia zarówno nienowotworowych, jak i rozrostowych chorób układu krwiotwórczego. Według aktualnych danych nadal wzrasta liczba przeprowadzanych transplantacji w Europie [1]. Wczesna śmiertelność po HCT związana jest głównie z toksycznością postępowania przygotowawczego (kondycjonowania) oraz powikłaniami infekcyjnymi, natomiast po przeszczepieniu alogenicznym komórek krwiotwórczych (*allogeneic* HCT, *allo*-HCT), również z ostrą postacią choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft-versus-host disease* – GvHD) [2]. Przewlekła postać GvHD (*chronic* GvHD – cGvHD) w istotny sposób upośledza jakość życia (*quality of life* – QoL) chorych i pozostaje główną przyczyną późnej śmiertelności [3]. Objawy cGvHD mogą obejmować również strefę anogenitalną (GvHDgyn) [4-10]. Konsekwencją intensywnego leczenia choroby podstawowej przed HCT, w tym gonadotoksycznego kondycjonowania, jest przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajników

u znacznego odsetka dorosłych kobiet [11, 12]. Ponadto, wskutek zastosowanej chemioterapii i radioterapii oraz przyjmowania leków immunosupresyjnych, mogą rozwinąć się wtórne nowotwory, w tym obejmujące układ moczowo-płciowy [13, 14, 15]. Z powyższych względów pacjentki po transplantacji wymagają długoletniej interdyscyplinarnej opieki, włączając opiekę ginekologiczną. W pracy przedstawiono problemy ginekologiczne pacjentek po HCT oraz zaproponowano schemat standardu opieki ginekologicznej na podstawie piśmiennictwa i własnych doświadczeń.

## I. Przedwczesne wygasanie czynności jajników (primary ovarian insufficiency – POI)

Definicja przedwczesnego wygasania czynności jajników to brak miesiączki przez co najmniej 4 miesiące i podwyższony poziom FSH > 40 IU/l w dwóch pomiarach w odstępie 4-6 tygodni u kobiety poniżej 40. roku życia [16]. Ryzyko utraty funkcji jajnika zależy głównie od rodzaju leczenia oraz wieku pacjentki w momencie

\* Corresponding author: Łukasz Klasa, Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, Gdański Uniwersytet Medyczny, Tel kom. +48 514289398, e-mail: [lklasa@uck.gda.pl](mailto:lklasa@uck.gda.pl)

transplantacji [16-20]. Stosowane w kondycjonowaniu leki alkilujące oraz napromienianie całego ciała (*total body irradiation* – TBI) prowadzą do nieodwracalnego uszkodzenia funkcji hormonalnej i rozrodczej jajnika [17-20]. W przypadku kobiet chorych na chłoniaki, poddanych kondycjonowaniu z zastosowaniem mniej gonadotoksycznych cytostatyków ze wspomaganiami auto-HCT, u ponad 60% z nich powracała funkcja jajników [21]. Z kolei prawie wszystkie pacjentki po allo-HCT doświadczają POI, a ryzyko utraty funkcji jajnika związane jest z intensywnością kondycjonowania [17, 18]. U mniej niż 5% kobiet czynność jajników powraca, ale często na krótko [4, 19].

U pacjentek pojawia się pełnoobjawowa menopauza z „uderzeniami gorąca”, potami nocnymi, obniżeniem libido. Przewlekły niedobór estrogenów prowadzi do poważnych powikłań, takich jak: osteoporoza, zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, zaburzenia funkcji poznawczych [16, 20]. Pacjentki po transplantacji, zwłaszcza po allo-HCT, to szczególna grupa często bardzo młodych chorych, u których terapię estrogenami należy traktować nie tylko w kontekście hormonalnej terapii menopauzy (HTM), ale wręcz suplementacji hormonalnej niedoczynnego gruczołu, jakim jest jajnik [18].

## ZALECENIA

Hormonalna terapia menopauzy powinna być włączona u wszystkich pacjentek spełniających kryteria POI po HCT przed 40. rokiem życia (również u bezobjawowych), u których nie występują przeciwwskazania [4, 5, 6, 17, 18]. Po 40. roku życia HTM zalecana jest u pacjentek z objawami menopauzy [4]. Terapię należy prowadzić do czasu naturalnej menopauzy, tj. około 51. roku życia (r.ż.) w populacji polskiej [4]. U pacjentek po usunięciu macicy należy stosować monoterapię estrogenami (50 µg estradiolu/24 h w postaci przezskórnej lub 1-2 mg w postaci doustnej) [4]. U pacjentek z zachowaną macicą należy dodać progesteron cyklicznie lub w formie ciągłej (0,17 mg noretysteronu/24 h lub 0,5 mg w formie doustnej), dla ochrony przed rozrostem endometrium [4]. Niektórzy autorzy rekomendują alternatywnie stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej w schemacie ciągłym (bez przerw) u młodych pacjentek [4, 6].

Ze względu na wysokie prawdopodobieństwo POI, u wszystkich pacjentek po allo-HCT zaleca się wczesne wprowadzenie dodatkowego (oprócz ogólnej HTM) leczenia miejscowego estriolem w postaci kremów i globulek dopochwowych [5]. Ma to na celu niwelowanie miejscowych objawów menopauzy, które u pacjentek po allo-HCT mogą imitować objawy ginekologicznej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHDgyn) i przez to prowadzić do opóźnień w rozpoznaniu rzeczywistej GvHDgyn [4, 5, 6, 17]. U pacjentek po allo-HCT i po auto-HCT (z zastosowaniem mieloablacyjnych dawek TBI lub leków alkilujących) zalecane jest stosowanie estriolu miejscowo w schemacie dwa razy na tydzień już od momentu wypisu pacjentki z oddziału transplantacyjnego. Jednym z przeciwwskazań do stosowania HTM jest dodatni wywiad zakrzepowo-zatorowy [20, 22]. U części pacjentek w trakcie leczenia występuje zakrzepica żył głębokich będąca powikłaniem centralnego kateteru. Jest to przejściowy czynnik ryzyka i w przypadku braku innych przeciwwskazań nie powinien być przyczyną odstępowania od HTM. Kolejnym problemem jest toksyczne uszkodzenie wątroby lub wątrobowa postać GvHD. Leki stosowane w HTM metabolizowane są głównie w wątrobie, dlatego w przypadku jej uszkodzenia lekami pierwszego wyboru powinny być

preparaty przezskórne, dla efektu ominięcia krążenia wątrobowego hormonów [6, 17]. W razie ciężkiej niewydolności wątroby HTM jest przeciwwskazana [17]. U pacjentek z nadwagą lub otyłością przezskórna administracja HTM wiąże się z mniejszym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym w stosunku do leków doustnych [22]. Postępowanie kondycjonujące przed HCT uszkadza hormonalną i rozrodczą funkcję jajnika [4, 6, 17, 18]. Szansa na naturalną ciążę po allo-HCT wynosi < 1% [11]. U znacznie wyższego odsetka chorych po auto-HCT możliwe jest naturalne poczęcie [21]. Pacjentka przed leczeniem gonadotoksycznym musi zostać poinformowana o metodach prezerwacji płodności [23]. Metodą o największej skuteczności jest mrożenie zarodków [11, 12, 23]. W tym wypadku konieczne jest odroczenie leczenia na minimum 2 tygodnie, potrzebne do kontrolowanej hiperstymulacji jajnika i pobrania komórek jajowych. Pacjentka musi również w danym momencie posiadać partnera. W przypadku braku partnera, braku możliwości odroczenia leczenia o 2-3 tygodnie lub w przypadku dziewczynek, możliwymi opcjami są: mrożenie niedojrzałych oocytów lub mrożenie tkanki jajnikowej pobranej na drodze laparoskopii [11, 12, 19, 23]. Według danych dostępnych w literaturze implantacja tkanki jajnikowej po transplantacji może wiązać się jednak z wysokim ryzykiem wznowy choroby ze względu na częstą infiltrację procesem nowotworowym w przypadku niektórych chorób rozrostowych [24]. Zaleca się konsultację w specjalistycznych ośrodkach leczenia niepłodności celem ustalenia optymalnego schematu postępowania [23]. W przypadku planowania u pacjentki techniki wspomaganego rozrodu ginekolog powinien konsultować się z prowadzącym chorą lekarzem-transplantologiem.

## II. Ginekologiczna postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHDgyn)

Chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi z zajęciem strefy anogenitalnej opisano po raz pierwszy w 1982 roku z szacowaną częstością na poziomie 3% [4]. Duże niedoszacowanie częstości występowania GvHDgyn wynikało z braku standardowej opieki ginekologicznej po allo-HCT, niedostatecznej wiedzy ginekologów na temat cGvHD oraz braku skarg zgłaszanych przez same pacjentki [4, 7]. Obecnie częstość GvHDgyn u pacjentek po allo-HCT według różnych publikacji szacuje się na 25-60% [4, 5, 7-10, 25, 26]. Dolegliwości zgłaszane przez kobiety są mało specyficzne: świąd, pieczenie, suchość, uczucie obrzęku i puchnięcia sromu, dysuria, dyspareunia, tkliwość przy dotyku [4, 5, 8, 9, 10, 25, 26, 27]. Dolegliwości te do złudzenia przypominają mogą objawy wynikające z menopauzy. Utrzymują się jednak mimo stosowanej miejscowej i ogólnej HTM, dlatego tak ważne jest wczesne wprowadzenie miejscowej terapii estriolem umożliwiające rozróżnienie objawów wynikających z hipostrogenizmu od tych pojawiających się w przebiegu cGvHD [4, 5]. Objawy stwierdzone w badaniu ginekologicznym podlegają trzystopniowej gradacji według NIH (National Institute of Health Consensus 2014, tabela I) [28]. Objawy cGvHD pojawiają się najczęściej 7-10 miesięcy po allo-HCT [4, 5, 7, 9]. Nierzadkie są jednak sytuacje późnego rozwoju GvHDgyn – po roku lub później po transplantacji [4, 7, 9]. Pacjentki, które nie współżyją, nie mają możliwości dostrzeżenia pewnych dolegliwości, co jest przyczyną dużych opóźnień w rozpoznaniu [7, 8]. Dodatkowo, podłożem może być poczucie wstydu lub marginalizowanie problemu. Opóźnienie

**Tabela I. Ocena zaawansowania postaci ginekologicznej cGvHD według zaleceń NIH Consensus 2014**  
**Table I. Genital track scoring for cGvHDgyn according to the NIH Consensus 2014**

Diagnostyczne zmiany i skala ciężkości GvHDgyn wg National Institute of Health <sup>28</sup>		
Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3
zmiany o typie rumienia, liszaja płaskiego, liszaja twardzinowego	owrzodzenia, erozje, pęknięcia skóry i śluzówek, szczeliny	zrosty warg sromowych, włókniste zrosty w pochwie, obrączkowe przewężenia w pochwie, zmniejszenie objętości pochwy, skrócenie pochwy, częściowe lub całkowite zarośnięcie pochwy

diagnozy GvHDgyn ma często katastrofalne skutki: rozpoznania choroby w jej najcięższej postaci (Stopień 3), włączając zarośnięcie pochwy [4, 7, 8]. Nawet u kilkunastu procent pacjentek cGvHD może dotyczyć tylko sromu i pochwy (izolowana GVHDgyn) [7, 8], jednak najczęściej współwystępuje z cGvHD obejmującym skórę i śluzówki jamy ustnej [4, 8]. W około 70% przypadków objawy dotyczą jedynie sromu, w 30% sromu i pochwy, przy czym najczęściej pojawienie się zmian na sromie poprzedza zmiany w pochwie [4, 7].

## ZALECENIA

U wszystkich pacjentek po allo-HCT powinno się włączać miejscową terapię estriolem w postaci globulek lub maści/kremów w schemacie dwa razy na tydzień w momencie wypisu z oddziału przeszczepowego [5]. Ma to na celu niwelowanie objawów wynikających z menopauzy, aby nie opóźniać rozpoznania GvHDgyn. Należy uświadamiać pacjentki o możliwych powikłaniach ginekologicznych leczenia hematologicznego, zachęcać do aktywnego zgłaszania jakichkolwiek dolegliwości, informować o braku przeciwwskazań do współżycia. Wszystko to ma na celu wczesne diagnozowanie GvHDgyn. W przypadku zdiagnozowania GvHDgyn podstawą leczenia są glikokortykosteroidy stosowane miejscowo [4, 5, 7, 9]. Zalecany jest hydrokortyzon lub clobetazol w postaci maści/kremlu raz na dobę, najlepiej na noc przez 4-6 tygodni, następnie powolne zmniejszanie dawki. Leczeniem drugiego rzutu jest inhibitor kalcyneuryny w postaci miejscowej, najczęściej cyklosporyna [4, 5, 7, 9]. Ze względu na to, że cyklosporyna nie występuje w postaci kremu, zaleca się przygotowanie roztworu 1 ml zawiesiny doustnej w 20 ml soli fizjologicznej, który aplikowany jest dopochwowo na około 15 minut codziennie przez 4-6 tygodni [5]. W przypadku zmian o charakterze owrzodzeń czy erozji i braku poprawy po 6-8 tygodniach leczenia, zaleca się wykonanie biopsji celem wykluczenia nowotworu sromu [4]. Leczenie operacyjne wskazane jest w przypadku zrostu warg sromowych lub częściowego zarośnięcia pochwy [7, 27]. Można podjąć próbę rozdzielania zrostów na tępo w znieczuleniu ogólnym po odpowiednim przygotowaniu pacjentki lekami miejscowymi (estriol, hydrokortyzon) [27]. W przypadku całkowitego zarośnięcia pochwy możliwości skutecznego leczenia są bardzo ograniczone.<sup>7</sup> Dlatego u wszystkich pacjentek z GvHDgyn zaleca się regularne współżycie lub regularne (dwa razy na tydzień) stosowanie dylatorów, aby nie dopuścić do powstania ciężkiej postaci z zarastaniem pochwy [4, 5, 7, 9]. Stosowanie się pacjentek do powyższych zaleceń utrudniają występujące dość często w GvHDgyn objawy bólowe.

## III. Wtórne nowotwory

Szacuje się, że u 12% pacjentek w ciągu 15 lat po allo-HCT wystąpi kolejny nowotwór [13]. Do najczęstszych należy rak szyjki macicy [13, 14, 15, 29, 30, 31]. Przewlekła terapia lekami immunosupresyjnymi z powodu GvHD prowadzi do reaktywacji latentnych postaci zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* – HPV) [13, 14, 31]. Z tego względu GvHD o dowolnej lokalizacji sprzyja powstawaniu stanów przednowotworowych szyjki macicy [14, 29]. Udowodniono również, że GvHDgyn, z powodu immunosupresji połączonej z występującym przewlekłym lokalnym stanem zapalnym, jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zmian śród nabłonkowych dużego stopnia (*high squamous intraepithelial lesion* – HSIL) [31]. Częstość nieprawidłowych wyników cytologii u pacjentek po allo-HCT sięga według różnych autorów nawet 40-70%, wielokrotnie przewyższając częstość w populacji zdrowej (4%) [14, 31]. Weryfikacja histopatologiczna pobranych wycinków powinna odbywać się w ośrodku mającym doświadczenie w rozpoznawaniu cGvHD.

## ZALECENIA

U pacjentek po HCT należy regularnie raz do roku wykonywać cytologię [4, 5, 6, 14, 26, 31]. W przypadku nieprawidłowych wyników cytologii, badaniem weryfikującym jest kolposkopia z pobraniem wycinka do badania histopatologicznego. Szczepienie przeciwko HPV zalecane jest u nieszczepionych wcześniej pacjentek do 26. r.ż. [6, 14, 29, 30]. Program immunizacji można rozpocząć najwcześniej 6-12 miesięcy po HCT. Zgodnie z wytycznymi sekcji zakażeń Polskiej Grupy do spraw Leczenia Białaczki u Dorosłych (Polish Adult Leukemia Group – PALG), ze względu na brak danych dotyczących immunogenności tych szczepionek u pacjentów po transplantacji rekomendowane są 3 dawki w odstępach 2-miesięcznych [32]. W przypadku allo-HCT, starsze pacjentki nieszczepione wcześniej oraz pacjentki zaszczepione przed procedurą mogą także odnieść korzyść z szczepienia po transplantacji [30]. Kobiety po HCT są również obciążone podwyższonym ryzykiem rozwoju raka piersi, głównie z powodu TBI oraz dodatkowego naświetlania klatki piersiowej [4, 13, 15]. Zaleca się wczesne rozpoczęcie przesiewowych badań mammograficznych bądź ultrasonograficznych: już od 25. r.ż. lub 8 lat po TBI i naświetlaniu klatki piersiowej [4].

## Podsumowanie

Ciągły rozwój i postęp w leczeniu chorób hematologicznych pozwala na osiągnięcie długoletnich przeżyć u pacjentek po HCT. Coraz częściej interesują nas już nie tylko przeżycia całkowite i czas wolny od choroby, ale również QoL chorych. Wobec braku randomizowanych

**Tabela II. Opieka ginekologiczna po HCT – podsumowanie zaleceń**  
**Table II. Gynecological care after HCT – summary of recommendations**

Zalecenia dotyczące opieki ginekologicznej po HCT - podsumowanie
Przed rozpoczęciem gonadotoksycznego leczenia hematologicznego konsultacja w specjalistycznym ośrodku leczenia niepłodności
Edukacja pacjentek na temat możliwych powikłań ginekologicznych leczenia hematologicznego, zachęcanie do zgłaszania niepokojących objawów, informowanie o braku przeciwwskazań do współżycia.
Regularne wizyty u ginekologa: pierwsza wizyta w ciągu 3 miesięcy po HCT lub wcześniej w razie dolegliwości. Regularne wykonywanie cytologii raz do roku
Szczepienie przeciwko HPV u nieszczepionych wcześniej pacjentek (do 26. r.ż.) możliwe od 6-12 miesiąca po HCT; rozważenie szczepienia u kobiet > 26. roku życia lub szczepionych przed allo-HCT
Miejskowa terapia estriolem w postaci maści/kremów lub globulek u wszystkich pacjentek wcześniej po allo-HCT oraz po auto-HCT z zastosowaniem mieloablacyjnych dawek TBI lub leków alkilujących (po wypisie z oddziału przeszczepowego)
Włączenie HTM u wszystkich pacjentek po HCT spełniających kryteria POI przed 40. r.ż. oraz u objawowych pacjentek po 40. r.ż.; kontynuacja terapii do wieku naturalnej menopauzy (około 51. r.ż.).
W przypadku GvHDgyn miejscowa terapia maściami/kremami z glikokortykosteroidami. Leczeniem II rzutu jest cyklosporyna lub inny inhibitor kalcyneuryny w postaci miejscowej. W razie zmian o typie owrzodzeń i braku reakcji na leczenie miejscowe wykonanie biopsji celem wykluczenia nowotworu.
Regularne wykonywanie badań obrazowych piersi począwszy od 25. r.ż. lub 8 lat po TBI i naświetlaniu klatki piersiowej.

*HCT – przeszczepienie komórek krwiotwórczych; allo-HCT – przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych; auto-HCT – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych; HTM – hormonalna terapia menopauzy; POI – przedwczesne wygasanie czynności jajników; GvHDgyn – postać ginekologiczna przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; TBI – naświetlanie całego ciała*

badań dotyczących opieki ginekologicznej pacjentek po HCT, przedstawione zalecenia należy traktować jako propozycję postępowania. Podsumowanie zostało ujęte skrótowo w tabeli II.

W myśl idei o zapewnieniu wielospecjalistycznej opieki w ośrodkach transplantacyjnych propagowanej przez European Society for Blood and Marrow Transplantation, korzystne byłoby zainteresowanie problematyką pacjentek po HCT wybranych ginekologów pracujących w przyszpitalnych poradniach specjalistycznych, do których można będzie kierować z pełnym zaufaniem tę wybraną grupę chorych. Tyłko dzięki współpracy interdyscyplinarnej zapewnimy właściwą opiekę pacjentom poddanym HCT.

#### **Wkład autorów/ Authors' contributions**

ŁK, AS-K, AP – koncepcja i projekt pracy, przygotowanie poszczególnych części manuskryptu, ocena i akceptacja całego tekstu.

#### **Piśmiennictwo/References**

- [1] Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: More than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(6):786–92. doi:10.1038/bmt.2016.20.
- [2] Gratwohl A, Brand R, Frassonni F, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: An EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(9):757–69. doi:10.1038/sj.bmt.1705140.
- [3] Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2230–9. doi:10.1200/JCO.2010.33.7212.
- [4] Frey Tirri B, Häusermann P, Bertz H, et al. Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(1):3–9. doi:10.1038/bmt.2014.242.
- [5] Zantomio D, Grigg AP, MacGregor L, Panek-Hudson Y, Szer J, Ayton R. Female genital tract graft-versus-host disease: Incidence, risk factors and recommendations for management. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(8):567–72. doi:10.1038/sj.bmt.1705487.
- [6] Brennan A, Hickey M. Gynaecological care after stem cell transplant: An overview. *Maturitas* 2017;105:30–32. doi:10.1016/j.maturitas.2017.05.009.
- [7] Kornik RI, Rustagi AS. Vulvovaginal Graft-Versus-Host Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017;44(3):475–92. doi:10.1016/j.ogc.2017.05.007.
- [8] Smith Knutsson E, Björk Y, Broman AK, et al. Genital chronic graft-versus-host disease in females: A cross-sectional study.

MD, MB, DW, JMZ – ocena i akceptacja całego tekstu.

#### **Konflikt interesu/ Conflict of interest**

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu.

#### **Finansowanie/ Financial support**

Nie dotyczy.

#### **Etyka/Ethics**

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

- Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(6):806–11. doi:10.1016/j.bbmt.2014.02.016.
- [9] Ciavattini A, Clemente N. Female genital tract chronic graft-versus-host disease: Review of the literature. *Anticancer Res* 2015;35(1):13–7. doi:10.1088/0957-4484/24/27/275702.
- [10] Spinelli S, Chiodi S, Costantini S, et al. Female genital tract graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 2003;88(10):1163–8.
- [11] Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: an update. *J Ovarian Res* 2016;9(1):72. doi:10.1186/s13048-016-0279-y.
- [12] Pinelli S, Basile S. Fertility Preservation: Current and Future Perspectives for Oncologic Patients at Risk for Iatrogenic Premature Ovarian Insufficiency. *Biomed Res Int* 2018. doi:10.1155/2018/6465903
- [13] Kolb HJ, Socié G, Duell T, et al. Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1999;131(10):738–44. doi:10.7326/0003-4819-131-10-199911160-00004
- [14] Savani BN, Stratton P, Shenoy A, Kozanas E, Goodman S, Barrett AJ. Increased risk of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation-implications for screening and HPV vaccination. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(9):1072–75. doi:10.1016/j.bbmt.2008.07.005.
- [15] Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;113(5):1175–83. doi:10.1182/blood-2008-05-158782.
- [16] Hamoda H. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Heal* 2017;23(1):22–35. doi:10.1177/2053369117699358.
- [17] Piccioni P, Scirpa P, D'Emilio I, et al. Hormonal replacement therapy after stem cell transplantation. *Maturitas* 2004;49(4):327–33. doi:10.1016/j.maturitas.2004.02.015.
- [18] Tauchmanová L, Selleri C, De Rosa G, et al. Estrogen-progestin therapy in women after stem cell transplant: Our experience and literature review. *Menopause* 2007;14(2):320–330. doi:10.1097/01.gme.0000232032.84788.8c
- [19] Chiodi S, Spinelli S, Bruzzi P, Anserini P, Di Grazia C, Bacigalupo A. Menstrual patterns, fertility and main pregnancy outcomes after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2016;36(6):783–8. doi:10.3109/01443615.2016.1154508.
- [20] Hamoda H, Panay N, Arya R, Savvas M. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2016 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reprod Heal* 2016. doi:10.1177/2053369116680501.
- [21] Akhtar S, Youssef I, Soudy H, Elhassan TAM, Rauf SM, Maghfoor I. Prevalence of menstrual cycles and outcome of 50 pregnancies after high-dose chemotherapy and auto-SCT in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients younger than 40 years. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(12):1551–6. doi:10.1038/bmt.2015.178.
- [22] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19(2):109–50. doi:10.3109/13697137.2015.1129166.
- [23] Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500–10. doi:10.1200/JCO.2013.49.2678.
- [24] Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonck A, Amorim C, Donnez J. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood* 2010;116(16):2908–14. doi:10.1182/blood-2010-01-265751.
- [25] Chung CP, Sargent RE, Chung NT, Lacey JV, Wakabayashi MT. Graft-versus-host disease-associated vulvovaginal symptoms after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(2):378–79. doi:10.1016/j.bbmt.2015.09.021.
- [26] Hirsch P, Leclerc M, Rybojad M, et al. Female genital chronic graft-versus-host disease. *Transplant J* 2012;93(12):1265–69. doi:10.1097/TR0b013e31824f3dcd.
- [27] Scrivani C, Merideth MA, Klepac Pulanic T, et al. Early diagnosis of labial fusion in women after allogeneic hematopoietic cell transplant enables outpatient treatment. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21(2):157–60. doi:10.1097/LGT.0000000000000288.
- [28] Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(6):984–999. doi:10.1016/j.bbmt.2015.02.025.
- [29] Savani BN, Goodman S, Johnbarrett A. Can routine posttransplant HPV vaccination prevent commonly occurring epithelial cancers after allogeneic stem cell transplantation? *Clin Cancer Res* 2009;15(7):2219–21. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-3099.
- [30] Tedeschi SK, Savani BN, Jagasia M, et al. Time to consider HPV vaccination after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(8):1033–6. doi:10.1016/j.bbmt.2010.03.007.
- [31] Wang Y, Brinch L, Jebsen P, Tanbo T, Kirschner R. A clinical study of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(5):747–53. doi:10.1016/j.bbmt.2011.09.012.
- [32] Piekarska A, Giebel S, Basak GW, et al. Szczepienia ochronne u chorych dorosłych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych – zalecenia sekcji do spraw zakażeń PALG. *Acta Haematol Pol* 2017;48(1):1–9. doi:10.1016/j.achaem.2017.01.003.